

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-500359

(P2002-500359A)

(43) 公表日 平成14年1月8日(2002.1.8)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

G 0 1 N 25/20

識別記号

F I

G 0 1 N 25/20

テマコード\* (参考)

Z 2 G 0 4 0

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2000-526806(P2000-526806)  
(86) (22) 出願日 平成10年12月15日(1998.12.15)  
(85) 翻訳文提出日 平成12年6月23日(2000.6.23)  
(86) 国際出願番号 PCT/EP98/08214  
(87) 国際公開番号 WO99/34206  
(87) 国際公開日 平成11年7月8日(1999.7.8)  
(31) 優先権主張番号 197 57 754.7  
(32) 優先日 平成9年12月23日(1997.12.23)  
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)  
(31) 優先権主張番号 198 26 303.1  
(32) 優先日 平成10年6月12日(1998.6.12)  
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

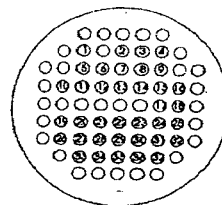
(71) 出願人 ハーテエー・アクチエンゲゼルシャフト  
h t e A k t i e n g e s e l l s c h  
a f t  
ドイツ連邦共和国デー69123ハイデルベ  
ルク、クルプファルツリング104番  
(72) 発明者 ビルヘルム・フリートリッヒ・マイヤー  
ドイツ連邦共和国デー45470ミュールハ  
イム、カイザー・ビルヘルム・プラッツ1  
番  
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 熱ディファレンス・イメージを用いる物質の組合せ開発のための方法

(57) 【要約】

本発明は、組合せライブラリーの物質における化学的または物理的プロセスによって生じた反応熱が、赤外線カメラの熱ディファレンス・イメージにより視覚化される組合せ物質の開発のための方法に関する。全タイプの物質ライブラリーは、不均一系または均一系の触媒もしくは酵素を含めたライブラリーとして用いることができる。



1 Ir <sub>2</sub> Ti	14 Ni <sub>2</sub> Ti	27 Zn <sub>2</sub> Si
2 Pt <sub>2</sub> Ti	15 Rh <sub>2</sub> Ti	28 V <sub>2</sub> Si
3 Pt <sub>2</sub> Ti	16 Ru <sub>2</sub> Ti	29 Mn <sub>2</sub> Si
4 Pt <sub>2</sub> Ti	17 Cu <sub>2</sub> Ti	30 Mn <sub>2</sub> Si
5 Zn <sub>2</sub> Ti	18 Cu <sub>2</sub> Si	31 Fe <sub>2</sub> Si
6 V <sub>2</sub> Ti	19 Pd <sub>2</sub> Si	32 Fe <sub>2</sub> Si
7 Mn <sub>2</sub> Ti	20 Pd <sub>2</sub> Si	33 Ir <sub>2</sub> Si
8 Mn <sub>2</sub> Ti	21 Cr <sub>2</sub> Si	34 Ir <sub>2</sub> Si
9 Fe <sub>2</sub> Ti	22 Co <sub>2</sub> Si	35 Pt <sub>2</sub> Si
10 Pd <sub>2</sub> Ti	23 Ni <sub>2</sub> Si	36 Pt <sub>2</sub> Si
11 Pd <sub>2</sub> Ti	24 Rh <sub>2</sub> Si	37 Pt <sub>2</sub> Si
12 Cr <sub>2</sub> Ti	25 Ru <sub>2</sub> Si	
13 Co <sub>2</sub> Ti	26 Ti <sub>2</sub> Si	

図1: 実施例1の物質ライブラリーの配置スキーム

1: 例え、Co<sub>2</sub>Siは、95モルパーセントのSiO<sub>2</sub>中の5モルパーセントの酸化コバルトに対応し、Co<sub>2</sub>Tiは、95モルパーセントのTiO<sub>2</sub>中の5モルパーセントの酸化コバルトに対応する。

**【特許請求の範囲】**

【請求項 1】 物理的または化学的プロセスによって引き起こされる実熱量の比較測定方法であつて、該プロセス中に記録された赤外線放射からの該プロセスの開始に先立って記録された赤外線放射の差し引きに対応するディファレンス・イメージが、赤外線カメラを用いて記録されることを特徴とする該方法。

【請求項 2】 触媒の助けにより行われた化学反応が、該化学的プロセスとして観察され、ここに、該触媒がライブラリー・プレート表面上の触媒ライブラリーの形態で配置される請求項 1 記載の該方法。

【請求項 3】 ライブラリー・プレート表面上に配置された物質へのまたは該物質の収着プロセス、相転移または転化が該化学的または物理的プロセスとして観察される請求項 1 記載の該方法。

【請求項 4】 該触媒ライブラリーが、金属酸化物および/または混合金属酸化物の形態の触媒成分よりなり、その前駆体が該ライブラリー・プレート表面上に、それらのアルコキシ誘導体、混合したアルコキシ誘導体、アルコキシオキソまたはアセチルアセトナートの形態、またはそれらのハライドまたはカルボキシレート形態の珪素または金属化合物の水溶液またはアルコール溶液として配置され、続いて乾燥され、焼成される請求項 2 記載の該方法。

【請求項 5】 該触媒成分が炭化物、窒化物またはゼオライトである請求項 4 記載の該方法。

【請求項 6】 該ライブラリー・プレートが、低赤外線反射能を有する物質よりなる請求項 2 ないし 4 のいずれか 1 記載の該方法。

【請求項 7】 該ライブラリー・プレートがスレートよりなる請求項 6 記載の該方法。

【請求項 8】 該ライブラリー・プレートが、低赤外線反射能を有するフィルムで被覆された請求項 2 ないし 4 のいずれか 1 記載の該方法。

【請求項 9】 触媒または物質により占有されていない該ライブラリー・プレートの表面領域が、湿っていないフィルムで被覆された請求項 2 ないし 7 のいずれか 1 記載の該方法。

【請求項 10】 該ライブラリー・プレートが、均一系触媒を含む液体反応

溶液を含む反応キャビティを含有する請求項2記載の該方法。

【請求項11】 酵素または可溶性有機金属化合物が、該触媒として使用される請求項10記載の該方法。

【請求項12】 触媒反応の選択性または鏡像選択性がライブラリーで測定される請求項2ないし10のいずれか1記載の該方法。

【請求項13】 該触媒が反応条件下の反応器内にあり、赤外線透過窓を通して外部に備えられた赤外線カメラによって記録される請求項2および4-12のいずれか1記載の該方法。

【請求項14】 該赤外線放射が、波長特異的な赤外線フィルターを通して記録される請求項1ないし13のいずれか1記載の該方法。

【請求項15】 反応器内部空間の表面が、低赤外線反射能を有する塗料で被覆された請求項13記載の該方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、ディファレンス・イメージ (D i f f e r e n z b i l d) の形態の化学的または物理的プロセスの実熱量を記録する赤外線カメラを用いて、組合せライブラリーの物質の特性を比較測定する方法に関する。本発明の本質的な特徴は、1997年12月23日の出願DE 197 57 754.7に既に記載されている。本願は、選択的IRフィルターの使用による方法の拡張、物質特性の一般的特徴付けについてのその使用、均一系触媒についてのその使用、およびスレートの平板のごとき低IR反射能のライブラリー・プレートでの改良された具体例を含む。

## 【0002】

(先行技術)

新物質の開発における最も狭いボトルネックは、適当な新しい主要構造物の発見である。特に、これは新触媒に当てはまる。化学技術における不均一系および均一系の触媒の広範囲な使用および関連した広範な研究努力にも拘らず、工業的反応条件下の不均一系および均一系の触媒の作用の詳細なメカニズムは、十分に知られていない。従って、各適用につき適当な触媒物質を選択し、所望の触媒活性および選択性を生じる反応条件を見出すための経験的な方法に頼ってきた。触媒についての古典的試験方法は、各候補触媒物質が反応条件下で個々に試験されることを必要とし、それは非常に高価であって、さらに可能な物質が限りなく多いために時間消費の手法である。有望な解決法は、技術的に注目している反応について不均一系および均一系の触媒物質の妥当な事前選択を行い、少し有望な物質に試験方法を限定するための組合せ物質科学の分野において提供される。不均一系触媒は大量生成物およびファインケミカルの生産に主に重要であり、一方、均一系触媒は医薬分野および立体規則度を制御した重合の光学的に純粋な活性物質の製造において普及している。

## 【0003】

いわゆる組合せ法において、多数の試料は、非常に小さな空間内の支持体に適用される。次いで、その物質の所望の特性と関連した利用可能な物理的測定量を

容易に用いて、迅速でかつ信頼性のある試験が、全試料に対してこの所望の特性につき行われる。

#### 【0004】

このようにして、新しい磁気抵抗性物質 [B. Gabriel, H. Chang, X. Sun, P. G. Schlitz, X.-D. Xiang, 「A Class of Cobalt Oxide Magnetoresistance Materials Discovered with Combinatorial Synthesis」、Science、270、273-275、1995]、新しい超伝導物質 [X.-D. Xiang, X. Sun, G. Briceño, Y. Lou, K.-A. Wang, H. Chang, W.G. Wallace-Freedman, S.-W. Chen, P.G. Schultz, 「A Combinatorial Approach to Materials Discovery」、Science、268、1738-1740、1995] および新しい蛍光物質 [X.-D. Sun, K.-A. Wang, Y. Yoo, W.G. Wallace-Freedman, C. Gao, X.-D. Xiang, P.G. Schultz, 「Solution-Phase Synthesis of Luminescent Materials Libraries」、Adv. Mater. 9、1046-1049、1997] が既に発見された。

#### 【0005】

また、不均一系触媒の組合せ化学の分野において、対応する刊行物が既に存在する [F. C. Moates, M. Somani, J. Annamalai, J. T. Richardson, D. Luss, R. C. Willson, 「Infrared Thermographic Screening of Combinatorial Libraries of Heterogeneous Catalysts」、Ind. Eng. Chem. Res. 35、4801-4803、1996; R. C. Willson, 「Catalyst Testing Process and Apparatus」、米国特許: PCT/US97/02756、国際特許: WO97/32208]。その著者らは、触媒活性が赤外線カメラを用いて付随する実熱量から検出される実験を言及している。しか

しながら、著者らによって記載された立体配置の検出感度は相対的に低く、非常に発熱性の水素-酸素反応 ( $14 \text{ kJ/g}$ ) を検出するだけであった。これは技術的に重要な反応ではない。技術上重要な反応につき触媒を効率的に調べるためには、高い検出感度の測定用配置が必要であり、証拠は低い温度で、異なる反応からのおよび少量の触媒で反応熱を記録する可能性を与えなければならない。溶液中のポリマー結合触媒の触媒活性の認識は、符号化されたビーズ ( $0.5 \text{ mm}$ ) で示された [S. J. Taylor, J. P. Morken, Science 280 (1998) 268]。溶液密度は、ビーズの密度より高くなければならず、それは後者が表面上に浮く場合にのみ観察できるからである。一つの欠点は、高価な符号化技術であり、それは浮動固定床触媒より高密度の溶媒を用いることが必要である。さらに、未補正の赤外線イメージを用いる問題があり、すなわち、異なる放射特性のために、反応が起こらない場合、高度に敏感な赤外線カメラが表面上の異なる物質の存在を示し、かかる方法の実際的な有用性が高度に限られるという事実がある。

#### 【0006】

触媒ライブラリーの確かな調製は、もう一つの重要な態様である。組合せライブラリーは、医薬上の適用の分野に大きく制限されるが、新物質を同様に開発するためのライブラリーの調製に部分的に移行できることが知られている (B. Posnerら, Trends in Biochemical Science 19 (1994) 145)。物質の組合せライブラリーの調製につきおそらく最も信頼性があり、かつ最も広範囲に適用できる一つの方法は、インクジェット印刷技術とコンピューター制御との組合せであり、それは、ナノリットル範囲における溶液を混合することによってドットごとに新物質を生成させ、それらを固体に変換して、うまく狙った後処理によって評価することを可能とする [X.-D. Sun, K.-A. Wang, Y. Yoo, W.G. Wallace-Freedman, C. Gao, X.-D. Xiang, P.G. Schultz, 「Solution-Phase Synthesis of Luminescent Materials Libraries」, Adv. Mater. 9, 1046-1049, 1997]。しかしながら、これらの混合ナノリットル溶液での規定さ

れた触媒および他の物質の生成を可能とする適当な合成条件の使用には問題がある。

#### 【0007】

(発明の記載)

発明者らは、反応条件下で得られた強度からの反応の開始に先立ち記録された赤外線放射強度の差し引きに由来する熱ディファレンス・イメージ (D i f f e r e n z w a r m e b i l d) が記録される場合に、化学的または物理的プロセスの経過において生じる微小な実熱量が、空間的な解像度を持つ赤外線カメラで信頼性よく視覚化できるということを今や見出した。実熱量を伴う適当な化学的または物理的プロセスは、化学反応、相転移、転化、収着プロセス (物理吸着、化学吸着、吸着、脱着)、吸収プロセス (分子または電磁放射の吸収)、磁気誘導を含む。かくして、気相からの分子の物理吸着の実熱量は、物質における多孔性を認識するために利用できる。触媒反応の実熱量は、物質の触媒活性を認識するのに機能する。相転移の実熱量は、物質中の変化を認識するのに機能する。合金または混合酸化物とメタンまたはアンモニアとの反応による炭化物または窒化物の形成のごとき表面反応と関連した実熱量は、転化を認識するのに機能する。化学吸着と関連した実熱量は、酸性または塩基性部位のごとき表面反応性を認識するために機能する。電磁放射の吸収と関連した実熱量は、紫外線吸収、X線吸収または可視光線の吸収のごとき特定の吸収特性を特徴付ける。磁気特性は、磁場を適用することによって引き起こされた加熱によって認識される。特定の物質が他の物質の大部分とかなり異なり、かくして潜在的な新しい主要構造を示す場合に、これらの特性の全てが特に注目される。

#### 【0008】

特に、該方法は、組合せライブラリーに基づく新触媒の開発に興味深い。驚くべきことには、不均一系触媒での組合せ触媒ライブラリーの調製についての適当な方法は、DE-A-195.45042.6に部分的に記載されたゾルーゲル法である。さらに、発明者らは、均一系の触媒反応の反応熱もこの技術で正確に視覚化できることを見出した。また、熱ディファレンス・イメージの使用は、温度較正、かくして活性触媒での実際の温度増加の正確な割り当てを可能とする。これ

は、相対的活性および触媒活性の定量化の評価に非常に重要である。

好ましくは、触媒反応は、カメラで記録できるように赤外線透過する窓を備えた密閉反応器中で正確な制御条件下で行う。

#### 【 0 0 0 9 】

金属酸化物および/または混合金属酸化物の形態の触媒成分からなる触媒ライブラリーは、まず、例えば、スレート、金属または鋼、ガラス、セラミックまたはプラスチックよりなるプレート表面上の、例えばプレートを穿孔することによって形成された凹所に、それらのアルコキシ誘導体、混合アルコキシ誘導体、アルコキシオキソまたはアセチルアセトナート誘導体の形態における、またはそれらのハライド、硝酸塩、クエン酸塩または他の炭酸塩の形態における珪素または金属化合物の水溶液またはアルコール溶液としての、評価されるべき触媒成分の前駆体を分散させて調製される。特に、触媒成分は、炭化物、窒化物およびゼオライトであり得る。ライブラリー・プレートは、引き続いて乾燥し焼成される。触媒ライブラリーを調製する場合、ライブラリー・プレートの表面特性のために、ゾルがライブラリー・プレート表面の孔の外に出ることが起こり得る。これは、例えば、コーティングが孔を作製する前に適用されるならば、触媒によって占有されない領域に湿っていない赤外透過フィルムでライブラリー・プレートを被覆することによって防止できる。

#### 【 0 0 1 0 】

固体だけではなく、気体中の分子も赤外線を放射する。この熱照射の強度は、温度と共に増大する。特に反応器の壁にておよび触媒ライブラリーの表面にてこの放たれた放射の反射によって、温度の不均一な増加の誤った印象が喚起される。触媒ライブラリーでの反射は、赤外線カメラによってそれらが直接的に記録されるために特に都合が悪い。この理由のために、触媒ライブラリーの支持物質の放射特性は非常に重要である。従って、黒体のそれに近い特に僅かな反射能を有する物質が、触媒ライブラリー用の支持物質として特に適している。また、この効果は適当なコーティングによって達成できる。また、反応器の内壁は、できる限りほとんど赤外線放射がないように反射されるべきである。これは、例えば、適当な抗反射コーティングによって達成できる。さらに、触媒ライブラリー用



の支持物質は、触媒反応中の触媒部位にて発生した熱があまりにも速く消散せず、できる限り高い温度増加が達成できるように、熱伝導性を可能な限り低くすべきである。

#### 【0011】

気体反応物および生成物が特に高い赤外線活性を示す波長範囲は、気体による吸収および放射からの干渉効果がこの場合により優位であるために、IR-サーモグラフィック温度測定について不利である。かかる波長範囲は、波長特異的な赤外線フィルターを用いて絞ることができる。気体の炭化水素では、発明者らはかかるフィルターが特に強いCH振動を絞るのに都合よいことを見出した。

#### 【0012】

また、上記のIRサーモグラフィーは、鏡像選択的均一系触媒および酵素の触媒活性を認識するのに適する。光学的に純粋な反応物またはラセミ化合物を用いて、異なる触媒の相対的な触媒活性およびそれらの鏡像選択性を共に、IRサーモグラフィーによって認識できる。評価された反応は、9つの反応溶液の小さな組合せライブラリーにおける、リパーゼでの1-フェニルエタノールの鏡像選択的なアシル化 [M. T. Reetz, A. Zonta, J. Simpelkamp, Angew. Chem. 107 (1995) 373-376]、およびMn、CoおよびCrサレン (Salen) 錯体でのキラルエポキシドの加水分解 [M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, Science 277 (1997) 936-9389]を含む。IR-サーモグラフィー・ディファレンス・イメージを用いて、触媒の相対的活性およびそれらの鏡像選択性の双方を同時に可視化できた。

#### 【0013】

該方法は、特に空気、 $H_2O_2$ またはオゾンでの選択的水素添加、選択的酸化、エステル化、ペリ環状反応、ハロゲン化、脱ハロゲン化、水添分解、水和、脱水、縮合、鏡像選択的反応、重合反応、重縮合反応、酸化的カップリング、およびオレフィンおよびアルカンの選択的酸化のごとき多くの他のタイプの反応にももちろん適用でき、エポキシド、ケトン、アルデヒド、アルコール、カルボン酸または無水物を選択的に形成できる。また、液相中のかかる反応の反応熱は、赤外線

カメラを用いて非常に簡単でかつ効率的に視覚化できる (Maier、Holzwarth、DE 19757 754.7)。

#### 【0014】

##### (実施例)

カメラの構造、検出器の補正および温度較正：

次の実施例において、以下に記載されるごとき  $256 \times 256$  画素を有する PtSi (白金/珪素) 検出器を持つ AIM AEG AIS 赤外線カメラを使用した。該カメラは、コンピュータに接続した。ソフトウェア (1997年7月7日のバージョン1.40) は、出発温度に対する温度の増加だけが各画素に示されるようにバックグラウンドを差し引くことを可能とした。

検出器の入口の窓の直前に、 $3.6 \mu\text{m}$  より短い波長を有する赤外線放射を通さない  $3.6 \mu\text{m}$  の赤外線遮断フィルターを適用した。検出器の不均等性を2点補正によって補正した。かくして、該ライブラリーの IR イメージを反応温度 (水素添加:  $100^\circ\text{C}$ ; 酸化  $350^\circ\text{C}$ ; リパーゼ触媒作用;  $30^\circ\text{C}$ ; 金属サレン触媒反応:  $27^\circ\text{C}$ ) の  $5^\circ\text{C}$  未満または  $5^\circ\text{C}$  を超えて記録した。反応開始に先立ち該反応温度を達成した後、触媒ライブラリーのもう一つの赤外線イメージを記録した。次いで、このイメージを、触媒部位での触媒活性による温度変化だけが対応する色調変化を介して可視できるように、全ての続く赤外線イメージ (オフセット) から差し引いた。温度較正は、カメラソフトウェアに設けられた機能である二次関数の多項式を用いて、6つの温度にて反応器中の触媒ライブラリーにおいて読み、続いて個々の画素にフィットさせることによって達成された。

#### 【0015】

##### 実施例 1

ライブラリーからの物質の触媒活性をスクリーニングするための組合せ試験方法  
反応器の構造：

反応器が構築された場合、特定の注意は、反応器内で可能な限り均一な温度分布が達成されるように払われた。反応器は、実質的には、触媒ライブラリーを観察するための赤外線透過性フッ化バリウムの窓を持つ反応器ヘッドと、固い鋼よりなる反応ブロックの2つの部分よりなる。赤外線透過性フッ化バリウムの窓を

持つ反応器ヘッドは、 $10^\circ$ の角度を形成する。発熱体は、反応器の下部部分にある。それらは、すべての反応器ブロックおよび反応器ヘッドができるだけ均一に加熱されるように配置する。気体入口は、触媒部位での反応に先立ち触媒ライブラリーにて支配的な温度まで気体遊離体を予熱するために、反応器ブロックを通して下方から触媒ライブラリーを持つ反応チャンバーに導いた。気体混合物は、該チャンバー中の気体の分布をできる限り均一に達成するように、円形触媒ライブラリーのまわりに配置された多数の小さな孔を通して入れた。

### 【0016】

シリカゾルの調製：

シリカおよびチタニアゾルを調製し、マイクロリットルピペットを用いてスレート・ライブラリー・プレート上の適当な孔にピペットで加えた。溶媒を蒸発させた後、全ライブラリーを焼成した。該プレートは、特に観察用の赤外線カメラ（上記参照）を備えた反応器に挿入した。次いで、プレート上の触媒を水素流中において $300^\circ\text{C}$ にて3時間調質することによって活性化した。次いで、1-ヘキシンの水素添加についての実験を $100^\circ\text{C}$ にて行った。最後に、合成空気でのイソオクタンおよびトルエンの酸化に対する実験は、 $350^\circ\text{C}$ にて行った。

シリカゾルをKleinらの標準的プロトコールにより調製した [S. Klein, S. Thorimbert, W.F. Maier, J. Catal. 163 (1996) 476-488]。テトラエトキシオルトシリケートは、シリカ前駆体として機能した。次の化合物を他のエレメントの前駆体としてゾルに溶解した： $\text{PdCl}_2$ 、 $\text{Na}_2\text{PtCl}_6$ 、 $\text{IrCl}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 、 $\text{Mn}(\text{acac})_3$ 、 $(\text{iPrO})_3\text{VO}$ 、 $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Cu}(\text{acac})_2$ 、 $\text{Ni}(\text{acac})_2$ 、 $\text{ZnCl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{acac})_2$ 、 $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 。

### 【0017】

チタニアゾルの調製：

一定の攪拌で、1mlのチタンイソプロポキシド（3.36ミリモル）を3.33mlの乾燥エタノールに溶解した。30分間の攪拌の後、8.33mlの8N HClを添加した。さらに5分後、46.7mlの12N HClを20分間ゆっ

くり添加した。次いで、833 mlのエタノールを添加した。最後に、833 mlの金属化合物のエタノール溶液を添加した。

### 【0018】

触媒ライブラリーの調製：

その低い熱伝導性および赤外線についてのその低い反射能のために、スレート  
を該触媒ライブラリー用の物質として選択した。円形ライブラリー・プレート（  
直径5 cm）は、直径1.5 mmで深さ0.6 mmの69個の孔を有した。

触媒ライブラリーは、マイクロリットル量のシリカおよびチタニアゾルをスレ  
ートプレート上の指定された孔にピペットで加えることにより調製した。比較可  
能な量の触媒物質を得るために、シリカゾル（192  $\mu$ gのシリカに相当）の場  
合に15  $\mu$ lをピペットで加え、チタニアゾル（182  $\mu$ gのチタニアに相当）  
の場合に5  $\mu$ lをピペットで加えた。溶媒を蒸発された後、該プレートを実施例  
1のごとく焼成した（温度プログラム：（1）1 $^{\circ}$ C/分にて室温から65 $^{\circ}$ Cまで  
、（2）65 $^{\circ}$ Cにて30分間温度を維持し、（3）1 $^{\circ}$ C/分にて65 $^{\circ}$ Cから25  
0 $^{\circ}$ Cまで、（4）250 $^{\circ}$ Cにて3時間温度を維持し、（5）室温まで冷却する）  
。図1は、ライブラリーのデザインおよび化学的組成を示す。

### 【0019】

1-ヘキシンの水素添加：

1-ヘキシンの水素添加は、20 ml/分の流速にて反応器を通して100 $^{\circ}$ C  
の温度にて水素を通過させて行った。1-ヘキシンは、気体流中に蒸発させた。  
気体相中の1-ヘキシンの濃度は、0.2478 g/lであった。

図2は、反応中の触媒ライブラリーの赤外線イメージを示し、該ライブラリー  
の配置は、図1に見ることができる。特に高い活性は、触媒物質Pd<sub>5</sub>Si、P  
d<sub>1</sub>Si、Pt<sub>5</sub>SiおよびPt<sub>1</sub>Siによって示された。

### 【0020】

合成空気でのイソオクタンの酸化：

イソオクタンの酸化は、20 ml/分の流速にて反応器を通して350 $^{\circ}$ Cの温  
度にて合成空気を通過させ行った。イソオクトンは、気体流中に蒸発させた。気  
体相中のイソオクタンの濃度は、0.2381 g/lであった。図3は、反応中の

触媒ライブラリーの赤外線イメージを示す。特に高い活性は、触媒物質  $Pt_2Ti$ 、 $Pt_1Ti$ 、 $V_5Ti$ 、 $Pd_1Ti$ 、 $Ru_5Ti$ 、 $Cu_5Ti$  によって示された。

### 【0021】

合成空気でのトルエンの酸化：

トルエンの酸化は、20 ml/分の流速にて反応器を通して350℃の温度にて合成空気を通過させて行った。トルエンは、気体流中に蒸発させた。気体相中のイソオクタンの濃度は、0.1489 g/lであった。図4は、反応中の触媒ライブラリーの赤外線イメージを示す。特に高活性は、触媒物質  $Pt_2Ti$ 、 $Pt_1Ti$ 、 $V_5Ti$ 、 $Cu_5Ti$ 、 $Ru_5Ti$ 、 $Pt_5Si$  によって示された。

### 【0022】

#### 実施例2

均一系触媒の活性および鏡像選択性についての同時スクリーニングの組合せ試験方法

液相中の触媒反応は、修飾したマイクロ滴定プレートのウェル中で行った。このプレートは、温度制御したEppendorf振盪機に取り付けた。マイクロ滴定プレートをすばやく振盪することにより、該プレートの個々のウェル内の反応溶液の均一な混合を達成でき、また溶液温度を特に事前決定された温度に制御できた。赤外線カメラの調整は、先の実施例に記載されたごとく行った。一定の振盪を反応中に適用した。赤外線カメラでの測定では、振盪機を一時的に停止させた。この実験において、9つの反応のライブラリーを同時に観察した。

### 【0023】

酢酸ビニルでの1-フェニルエタノールのリパーゼ触媒の鏡像選択的アシル化

トルエン中のS-エナンチオマー、R-エナンチオマーまたはラセミ化合物としてのフェニルエタノールの各100  $\mu$ l 溶液をマイクロ滴定プレートのウェルにピペットで加えた。これらの溶液に等モル比でトルエン中の酢酸ビニル溶液の100  $\mu$ l を添加した。0.5M、1Mまたは2Mの濃度を各々用いた。次いで、検出器およびオフセットの2点修正の温度較正のために、該溶液でプレートの赤外線イメージを記録した。続いて、該反応を30℃にて5mgの固定化リパー

ゼ (*Candida antarctica*, Novo SP 435) を添加することによって開始させ、反応中の異なる時間にて該溶液でのプレートの赤外線イメージを記録した。図5は、熱発生が1-フェニルエタノールのRエナンチオマー (右カラム) についてよりラセミ化合物で低く、一方、Sエナンチオマー (中間カラム) が酵素によって変換されないことを示す。

#### 【0024】

マンガンー、クロムーおよびコバルトーサレン触媒でのエピクロロヒドリンの鏡像選択的加水分解

トルエン中に600マイクロモルの触媒 (S, S) -M-サレン (a : M=Mn ; b : M=Cr ; c : M=Co) を含む各溶液の300  $\mu$  l を3回、マイクロ滴定プレートのウェルにピペットで加えた。次いで、78.4  $\mu$  l (1ミリモル) のエピクロロヒドリンをラセミ化合物、SまたはRエナンチオマーとして添加した。次いで、該溶液でのプレートの赤外線イメージを検出器およびオフセットの2点修正の温度較正ために記録した。続いて、該反応を27℃にて9.9  $\mu$  l (0.55ミリモル) の水を添加して開始させ、反応中の異なる時間にて該溶液でのプレートのイメージを記録した。図6は、マンガン触媒 (a) が活性でなく、クロム触媒 (b) がS-エピクロロヒドリンとのみ検出可能な反応を示し、一方、コバルト触媒 (c) は最も活性であり、Sエナンチオマーは、ラセミ化合物より良好に反応することを示す。Rエナンチオマーと検出可能な反応を示す触媒はない。

#### 【0025】

コバルトーサレン触媒での異なる基質の加水分解：

トルエン中の2マイクロモルの触媒 (S, S) -Co-サレンを含む溶液の各100  $\mu$  l をマイクロ滴定プレートの9つのウェルにピペットで加えた。次いで、エポキシドd-fの溶液をラセミ化合物、SまたはRエナンチオマーとして添加した (d-f=式RCHCH<sub>2</sub>O : d : R=CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph ; e : R=Ph ; f : R=CH<sub>2</sub>Cl)。該溶液は、3.85モル/lの濃度のエポキシドを含有した。27℃での水添加によって反応を出発させるに先立って、検出器およびオフセットの2点修正の温度較正のために、該溶液でのプレートの赤外線イメージ

を再度記録した。水の添加後に、反応中の異なる時間にて該溶液でのプレートの赤外線イメージを記録した。図7は、Co触媒がエポキシドaおよびbのSエナチオマーと選択的に反応することを示す。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、ライブラリーのデザインおよび化学的組成を示す。

【図2】 図2は、1-ヘキシンの水素添加における赤外線イメージを示す。

【図3】 図3は、合成空気でのイソオクタン酸化における赤外線イメージを示す。

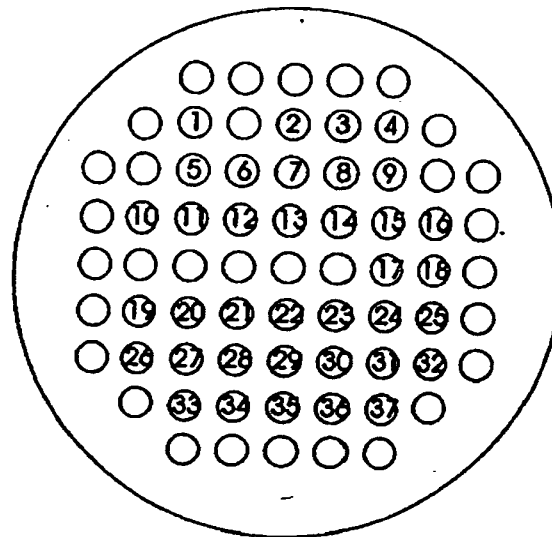
【図4】 図4は、合成空気でのトルエンの酸化における赤外線イメージを示す。

【図5】 図5は、鏡像的选择的アシル化における赤外線イメージを示す。

【図6】 図6は、エピクロロヒドリンの鏡像选择的加水分解における赤外線イメージを示す。

【図7】 図7は、異なる基質の鏡像选择的加水分解における赤外線イメージを示す。

【図 1】



1 $\text{Ir}_1\text{Ti}$	14 $\text{Ni}_5\text{Ti}$	27 $\text{Zn}_5\text{Si}$
2 $\text{Pt}_1\text{Ti}$	15 $\text{Rh}_5\text{Ti}$	28 $\text{V}_5\text{Si}$
3 $\text{Pt}_2\text{Ti}$	16 $\text{Ru}_5\text{Ti}$	29 $\text{Mn}_3\text{Si}$
4 $\text{Pt}_5\text{Ti}$	17 $\text{Cu}_5\text{Ti}$	30 $\text{Mn}_5\text{Si}$
5 $\text{Zn}_5\text{Ti}$	18 $\text{Cu}_5\text{Si}$	31 $\text{Fe}_5\text{Si}$
6 $\text{V}_5\text{Ti}$	19 $\text{Pd}_1\text{Si}$	32 $\text{Fe}_{10}\text{Si}$
7 $\text{Mn}_3\text{Ti}$	20 $\text{Pd}_5\text{Si}$	33 $\text{Ir}_2\text{Si}$
8 $\text{Mn}_5\text{Ti}$	21 $\text{Cr}_5\text{Si}$	34 $\text{Ir}_5\text{Si}$
9 $\text{Fe}_5\text{Ti}$	22 $\text{Co}_5\text{Si}$	35 $\text{Pt}_1\text{Si}$
10 $\text{Pd}_1\text{Ti}$	23 $\text{Ni}_5\text{Si}$	36 $\text{Pt}_2\text{Si}$
11 $\text{Pd}_5\text{Ti}$	24 $\text{Rh}_5\text{Si}$	37 $\text{Pt}_5\text{Si}$
12 $\text{Cr}_5\text{Ti}$	25 $\text{Ru}_5\text{Si}$	
13 $\text{Co}_5\text{Ti}$	26 $\text{Ti}_5\text{Si}$	

図1: 実施例1の触媒ライブラリーの配置スキーム

注釈: 例えば、 $\text{Co}_5\text{Si}$ は、95モルパーセントの $\text{SiO}_2$ 中の5モルパーセントの酸化コバルトに対応し、 $\text{Co}_5\text{Ti}$ は、95モルパーセントの $\text{TiO}_2$ 中の5モルパーセントの酸化コバルトに対応する。



【図 2】

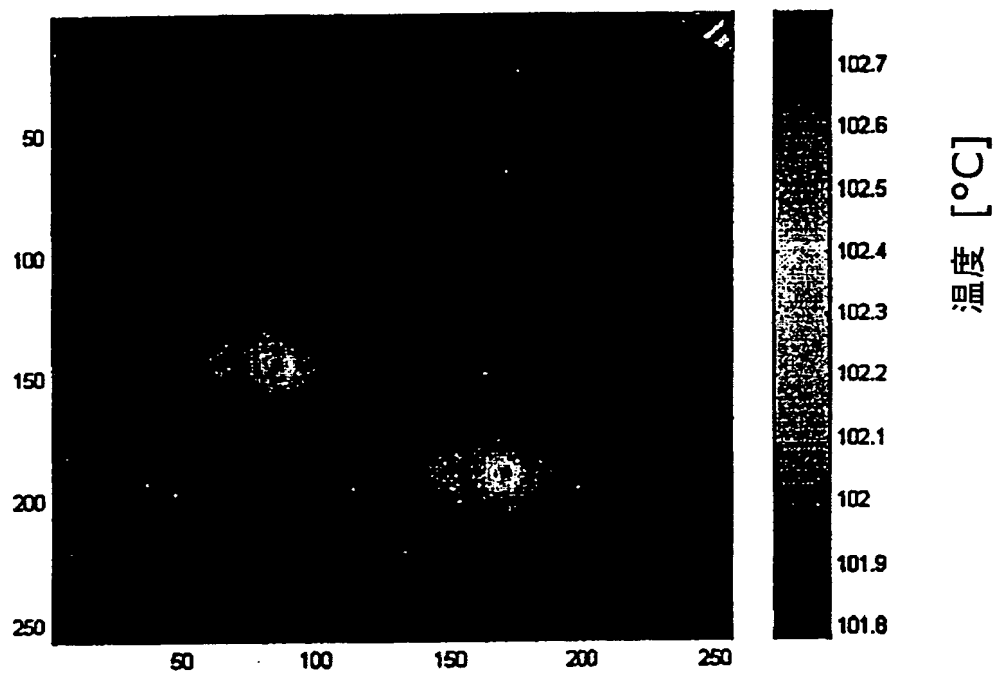


図2: 100°Cにて1-ヘキシンの水素添加中に記録された温度目盛(右)での赤外線イメージ。

【図 3】

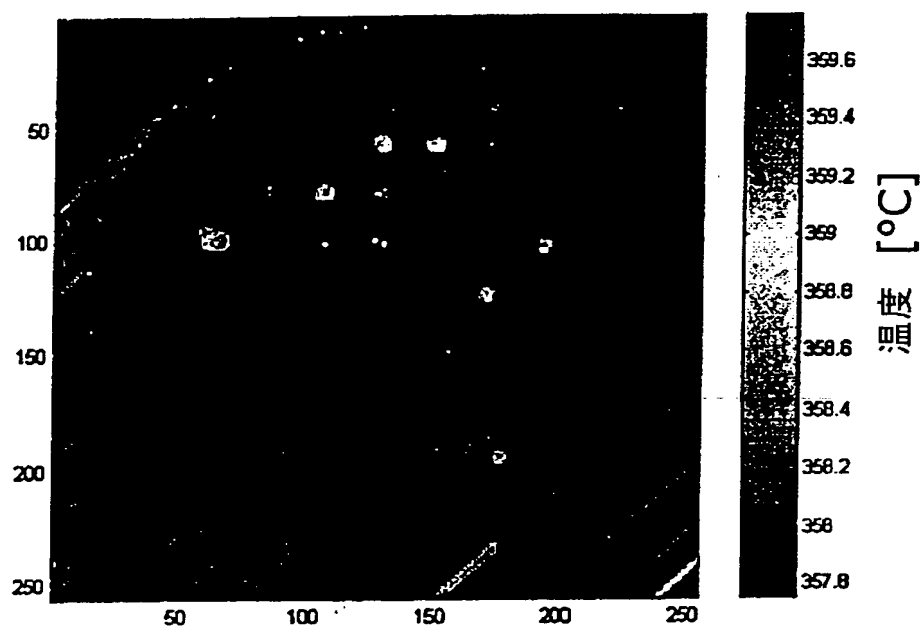


図3: 350°Cにて合成空気を用いてイソオクタン酸化する中に記録された温度目盛(右)での赤外線イメージ。

【図 4】

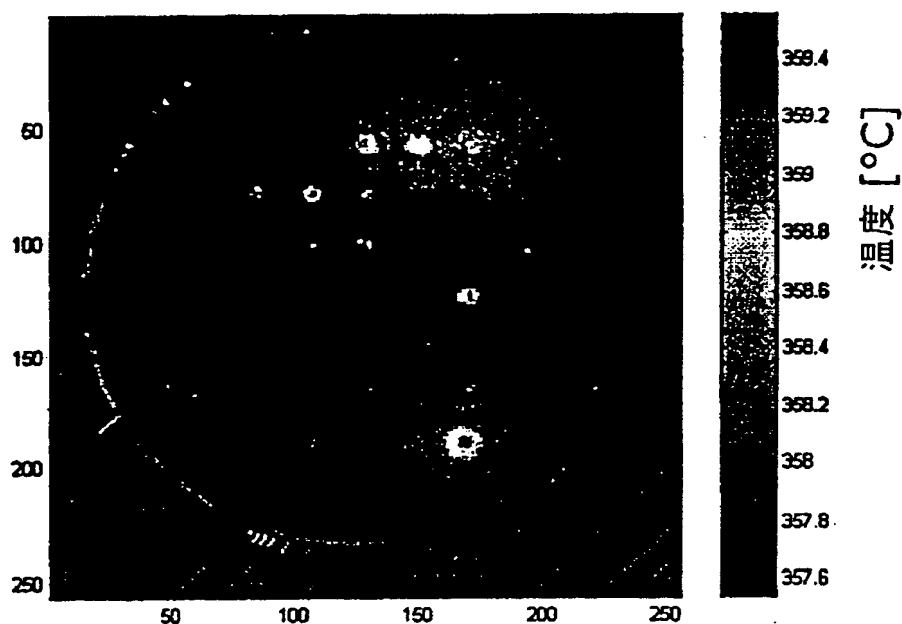


図4: 350°Cにて合成空気を用いてトルエンの酸化中に記録された温度目盛(右)での赤外線イメージ。

【図 5】

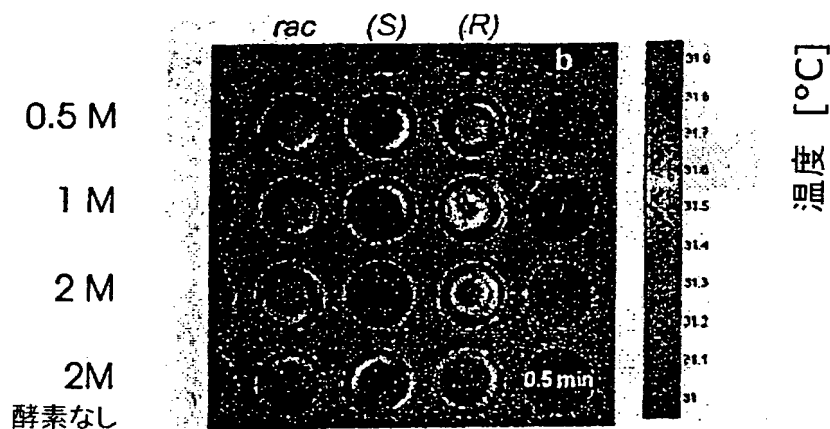


図5: 30°Cにて酢酸ビニルを用いて1-フェニルエタノールのリパーゼ触媒の鏡像選択的アシル化中に記録された温度目盛(右)での赤外線イメージ。

【図 6】

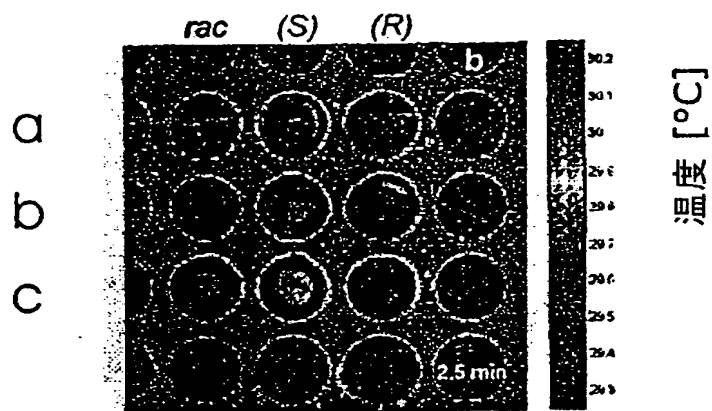


図6: 27°Cにて異なる金属-サレンを用いて  
エピクロロヒドリンの鏡像選択的加水分解中に  
記録された温度目盛(右)での赤外線イメージ。

【図 7】

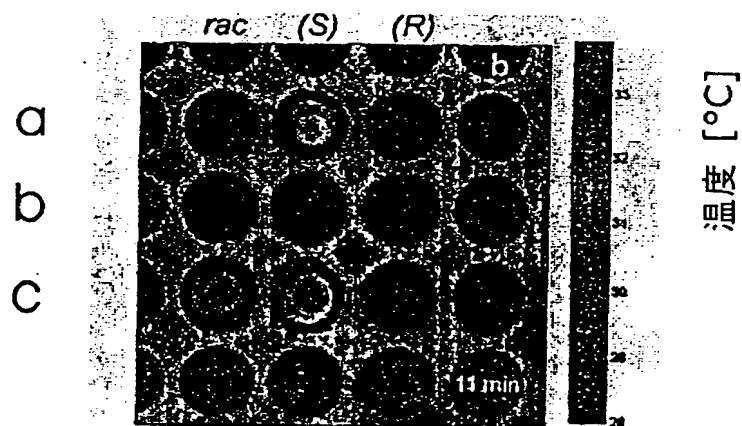


図7: 27°Cにてコバルト-サレンを用いた  
異なる基質の鏡像選択的加水分解中に  
記録された温度目盛(右)での赤外線イメージ。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No. PCT/EP 98/08214		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 G01N31/10 G01N25/22		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.	
X	WO 97 32208 A (TECHNOLOGY LICENSING CO L L C ;WILLSON RICHARD COALE III (US)) 4 September 1997 cited in the application	1-5, 11, 13, 14
Y	see page 2, line 26 - page 5, line 4 see page 8, line 19 - line 22 see page 9, line 26 - page 10, line 20 see page 21, line 24 - line 30 see page 22, line 21 - line 28	9
Y	WO 96 11878 A (UNIV CALIFORNIA ;SYMYX TECHNOLOGIES (US)) 25 April 1996 see page 18, line 4 - line 13	9
--		
--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 April 1999	Date of mailing of the international search report 29/04/1999	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Navas Montero, E	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No.  
PCT/EP 98/08214

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 98 03521 A (BEEK JOHANNES A M VAN ;TURNER HOWARD (US); BOUSSIE THOMAS (US); 60) 29 January 1998 see page 1, line 9 - line 15 see page 5, line 1 - line 11 see page 10, line 27 - page 11, line 29 see page 16, line 6 - line 20 see page 24, line 15 - page 25, line 18	1-4,10, 11
X	MOATES F C ET AL: "INFRARED THERMOGRAPHIC SCREENING OF COMBINATORIAL LIBRARIES OF HETEROGENEOUS CATALYSTS" INDUSTRIAL & ENGINEERING CHEMISTRY RESEARCH, vol. 35, no. 12, 1996, pages 4801-4803, XP002046208 cited in the application see page 4801, left-hand column, line 32 - page 4802, left-hand column, line 5 see page 4802, line 22 - line 51; figure 1 -----	1-3,13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 98/08214

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9732208 A	04-09-1997	AU 1967997 A	16-09-1997
		CA 2247259 A	04-09-1997
		EP 0883806 A	16-12-1998
WO 9611878 A	25-04-1996	AU 3957795 A	06-05-1996
		CA 2202286 A	25-04-1996
		CN 1181055 A	06-05-1998
		EP 0789671 A	20-08-1997
		JP 10512840 T	08-12-1998
		NO 971777 A	18-06-1997
		US 5776359 A	07-07-1998
WO 9803521 A	29-01-1998	AU 3741897 A	10-02-1998
		AU 4673497 A	05-05-1998
		AU 4749397 A	05-05-1998
		AU 4812097 A	05-05-1998
		AU 4902497 A	05-05-1998
		WO 9815969 A	16-04-1998
		WO 9815813 A	16-04-1998
		WO 9815501 A	16-04-1998
		WO 9815805 A	16-04-1998

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY,  
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I  
T, LU, MC, NL, PT, SE), CA, JP, U  
S

(72)発明者 アルノルト・ホルツバルト  
ドイツ連邦共和国デー45470ミュールハ  
イム、カイザービルヘルムブラッツ1  
番

Fターム(参考) 2G040 AB12 BA08 BA25 BB09 CA01  
CA12 CA23 DA06 EB02 GB02  
GC01 HA01